

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

# **Gyógyszerhatóanyagok kezelése impulzuslézeres ablációval gáz környezetben**

**Gera Tamás Bence**

Témavezető:  
**Prof. Dr. Hopp Béla**  
egyetemi tanár

Fizika Doktori Iskola  
Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék  
Szegedi Tudományegyetem  
Természettudományi és Informatikai Kar



Szeged  
2021

# 1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben és napjainkban, a gyógyszerhatóanyag kutatások egyik legnépszerűbb területe a már meglévő hatóanyagok kritikus tulajdonságainak fejlesztése. A modern gyógyszer technológiai fejlesztések két fő célja, a jól bevált hatóanyagok biológiai hasznosíthatóságának maximalizálása, valamint a káros mellékhatások és a toxicitás csökkentése az alap hatásmechanizmusok megváltoztatása nélkül. Emellett a hatásfok maximalizálásának érdekében igény mutatkozik olyan új gyógyszerformulák kifejlesztésére, melyek célzottan, térben és időben is jól meghatározottan alkalmazhatóak az emberi szervezet különböző szegmensein. A gyógyszerek biológiai hasznosíthatósága definíció szerint, a dózist az a hányada, amely a szisztémás keringésbe eljut. Erre legnagyobb hatással a gyógyszerhatóanyagok oldhatósági tulajdonságai és az oldódási képességük van. A gyógyszerek szervezeten belüli útjának leglassabb folyamata a felszívódás, amely az oldódási tulajdonságok fejlesztésével és új alternatív beviteli módok létrehozásával (mint például dermális, pulmonális bevitel) gyorsítható, így káros mellékhatásaik csökkenthetőek. Ezért e tulajdonság fejlesztése a gyógyszer technológia egyik legfontosabb feladata és számos különböző módszert dolgoztak ki a javítására. A teljesség igénye nélkül, ilyen például a só képzés, a különböző diszperziós eljárások, a nanoszuszpenzió, az amorfizáció és a részecskeméret csökkentés. E módszerek közül az egyik legígéretesebbek a részecskeméret csökkentés és az amorfizáció, melyek jelentősen növelhetik a gyógyszerek hatékonyságát. A fejleszteni kívánt hatóanyagok leggyakrabban a nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő szerek (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID) közül kerülnek ki. Ezek többsége vízben igen nehezen oldható szokásos, kereskedelemben kapható formájában. A gyógyszerhatóanyagok irányított felszívódását innovatív nanotechnológiai megoldásokkal érik el, melyekben olyan nanokompozit részecskéket állítanak elő, amelyek valamilyen új, bejuttatási szempontból előnyös (mágneses vagy egyéb) tulajdonságokra tesznek szert. A nanokompozit részecskék magját képzik rengeteg modern orvosdiagnosztikai és terápiás alkalmazásnak és napjaink kutatásaiban is kiemelt figyelmet szentelnek nekik. Az alkalmazások során a leggyakrabban használt mágneses nanorészecske a magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), magas biokompatibilitása és szuperparamágneses tulajdonsága miatt. A

mágneses nanorészecskék és nanokompozitok alkalmazhatósága nagyban függ a részecskék méretétől, alakjától és felületi tulajdonságaitól.[1,2]

Szervetlen anyagok és egyszerűbb polimerek esetén a lézerek alkalmazásával történő amorfizálás és részecskeméret csökkentés már bevett eljárásnak számít. Impulzuslézeres abláció (Pulsed Laser Ablation, PLA) segítségével egészen a nanométeres tartományig is képesek vagyunk csökkenteni bizonyos anyagok részecskéinek átmérőjét. Továbbá az elmúlt években PLA alkalmazásával már sikeresen állítottak elő szervetlen nanokompozit részecskéket. Ugyanezen a jelenségen alapuló impulzuslézeres leválasztással (Pulsed Laser Deposition, PLD) pedig lehetőségünk adódik olyan vékonyrétegeket előállítani, melyek bizonyos fizikai tulajdonságai hangolhatók a kísérleti paraméterek helyes megválasztásával, így akár amorf fázisú rétegek létrehozása is megvalósítható. A lézereket napjainkban már igen széleskörűen használják az anyagmegmunkálásban, amely az egyik legnépszerűbb és legjobb hatékonyságú eljárásnak számít. A lézerfény megfelelően alkalmazva, egy igen megbízható, kopás- és érintésmentes (steril) „szerszámnak” tekinthető, amellyel az átlagos megmunkálási módszereknél nagyságrendekkel gazdaságosabb és magasabb minőségű termékek állíthatók elő. Ez szintén igaz a szerves és orvosi anyagok megmunkálásánál is, ahol legnagyobb előnyét egyértelműen steril tulajdonsága szolgáltatja.[3–5]

## **2. Kísérleti módszerek**

Disszertációmban gázközegben végzett impulzuslézeres gyógyszertechnológiai alkalmazásokat ismertetek. Az alkalmazások alapját minden esetben a PLA módszer adta, melyek során vízben nehezen oldódó, tiszta gyógyszerhatóanyagok (ibuprofén, meloxicám, nifluminsav) részecskeméret csökkentését és ibuprofén kristályszerkezetének módosítását valósítottam meg. Ezen felül mágneses gyógyszerhatóanyag-tartalmú nanokompozitokat hoztam létre.

A PLA lényege, hogy egy nagy energiájú lézer impulzust optikai lencsék segítségével egy céltárgy felületére fókuszálunk. A céltárgyban az elnyelt energia hatására magas hőmérséklet alakul ki, és kicsiny robbanások formájában anyag távozik el a céltárgyból a felület normálisának irányában. Az abláció során kilökődő részecskék és a céltárgyban létrejövő kráter tulajdonságait olyan kísérleti paraméterek

határozzák meg, mint a besugárzott anyag optikai (pl. abszorpció), termodinamikai, topológiai és mechanikai tulajdonságai, emellett természetesen nagyon fontos a lézernyaláb paramétereinek (hullámhossz, impulzusidő, energiasűrűség, módus-szerkezet) helyes megválasztása. E kísérleti módszer igen eredményes utat futott be különböző területeken, mint például az iparban alkalmazott nanométeres pontosságú anyagmegmunkálás, nanorészecskék és nanokompozitok létrehozása, műalkotások restaurálása. A társadalom számára azonban a legsikeresebb alkalmazásait a gyógyászatban találták meg, hiszen több modern orvosi kezelés alapját is adja, mint például rákos sejtek kezelése, vesekő eltávolítás és a jól ismert látáskorrekciós szemműtétek. Kísérleteim során tiszta hatóanyag tartalmú (vagy magnetittel kevert) gyógyszer-tablettákat sugároztam be három különböző hullámhosszúságú lézernyalábbal (UV, látható és közeli infravörös tartományban). UV besugárzáshoz egy KrF excimer lézert alkalmaztam (LLG Twinamp, FWHM=18 ns,  $\lambda$ =248 nm,  $f$ =10 Hz), míg a másik két hullámhossz esetén egy Nd:YAG lézer első és második felharmonikusát (Quantel, FWHM=6 ns,  $\lambda$ = 532 nm/1064 nm,  $f$ =10 Hz). A tablettákat hidraulikus préssel 175 MPa nyomáson készültek. A részecskék keltése során az energiasűrűségeket 1,5-15 Jcm<sup>-2</sup> között változtattam, hatóanyagonként és hullámhosszanként eltérően. A keltett részecskéket pedig 0,3-2 l/perc N<sub>2</sub> gázáram segítségével szállítottam el és gyűjtöttem össze. A nanokompozitok keltése során továbbá külső mágneses teret is alkalmaztam a létrejövő anyagok mágneses tulajdonságainak vizsgálata érdekében.

A PLA módszerre épül a másik általam alkalmazott eljárás a PLD, mely során a lézeres ablációnak alávetett céltárgyat egy kamrába helyezzük, amellyel szemben egy szubsztráton fogjuk fel a kicsapódott részecskéket. Az impulzusszám változtatásával gyakorlatilag tetszőleges vastagságú vékonyréteget tudunk előállítani az adott anyagból. A kamrában legtöbbször vákuumot kell létrehoznunk ahhoz, hogy fokozzuk a módszer hatékonyságát. A módszer nagy előnye, hogy a lézer paramétereinek helyes megválasztásával gyakorlatilag tetszőleges anyagiminőségű és összetételű vékonyréteget tudunk előállítani és a rétegépítési folyamat precízen kontrollálható. A PLD módszert az ipar mellett előszeretettel alkalmazzák az orvosbiológiában, ahol biokompatibilis bevonatokat készítenek és legújabbán a sejt és szövetnyomtatás területén is ígéretes eredményeket

érték el. E módszer segítségével az ibuprofén kristályszerkezetének módosítását végeztem a korábban említett UV tartományban sugárzó KrF excimer lézerrel. A céltárgyat egy kamrába helyeztem, melyben különböző kamranyomások mellett vákuumot hoztam létre ( $10 \text{ mbar} - 10^{-4} \text{ mbar}$ ), a kilökődő részecskéket pedig egy KBr szubsztrátra vittem fel. A lézernyaláb energiasűrűségét fixen  $3 \text{ Jcm}^{-2}$ -en tartottam és mindegyik vékonyréteg  $10\,000$  impulzussal készült.[3]

A gyógyszerhatóanyagok lézeres kezelése mellett, dolgozatomban számos anyagvizsgálati módszer alkalmazásra került annak érdekében, hogy információt nyerjek a létrehozott formulák fizikai, kémiai tulajdonságairól. Továbbá azért, hogy megbizonyosodhassunk arról, hogy a létrehozott részecskék/vékonyrétegek valóban alkalmasak lehetnek további vizsgálatok elvégzésére ahhoz, hogy a későbbiekben emberi szervezeten belül is felhasználásra kerüljenek. Ezért infravörös és Raman spektroszkópiai méréseket, valamint energia diszperzív röntgen spektroszkópiás vizsgálatokat végeztem az anyagi összetétel meghatározására. Emellett átfogó méreteloszlás vizsgálatokat végeztünk a keltett részecskéken  $10 \text{ nm} - 10 \mu\text{m}$ -es tartományban. A lézeres ablációs kísérletek során pedig pumpa-próba elrendezésben gyorsfényképezést végeztünk, hogy képet kapjunk a keltett részecskék keletkezési mechanizmusairól.

### 3. Új tudományos eredmények

Munkám során széleskörű kísérleti vizsgálatokat folytattam, hogy felmérjem, hogy az alkalmazott hatóanyagok hogyan reagálnak a különböző lézer- és egyéb kísérleti paraméterekre. Megvizsgáltam, hogy a lézeres abláción alapuló mechanizmusok során a kialakított hatóanyag részecskék megőrizték-e eredeti kémiai szerkezetüket, és meghatároztam azok fontosabb fizikai paramétereit (részecske átmérő, kristályosság, morfológia), melyek az esetleges későbbi hasznosítások esetén kulcsszerepet játszhatnak. Minden kísérletsorozatomból tanulmányoztam és empirikus megfontolásokkal alátámasztottam a keltett részecskék kialakulásának mechanizmusát. Az eredményeimet tematikusan összegezve az alábbi tézispontokban gyűjtöttem össze:

### 3.1 Tézispontok

#### **T1. Nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) részecskeméret csökkentése / nanonizálása impulzuslézeres ablációval (PLA).**

A legtöbb nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő szer vízben igen nehezen oldódik. Ez viszonylag nagy mennyiségű hatóanyag bevitelt igényel az emberi szervezetbe a szükséges gyógyhatás elérése érdekében, ami az esetleges mellékhatások révén hozzájárulhat a kiválasztó és emésztési szervrendszereink károsításához. Részecskeméret csökkentéssel bizonyos mértékig lehetőségünk van növelni a hatóanyagok oldódási tulajdonságait és új gyógyszerbeviteli alkalmazásokat megfontolni. Ezáltal csökkenteni tudjuk a szükséges anyagmennyiséget és a hatóanyagok káros mellékhatását.

**T1/A.** Megmutattam, hogy impulzuslézeres abláció alkalmazásával sikeresen elvégezhető vízben nehezen oldódó, NSAID (ibuprofen, nifluminsav és meloxicám) gyógyszerhatóanyagok több nagyságrendbeli részecskeméret csökkentése. Különböző hullámhosszúságú (532 nm; 1064 nm) ns-os impulzusidejű (6 ns @ 532/1064 nm) lézernyalábok segítségével nano- és szubmikrométeres gyógyszerhatóanyag részecskéket állítottam elő normál nyomáson, gáz környezetben. A keletkezett részecskék megnövekedett felület/térfogat arányának következtében javítani tudtam a hatóanyagok oldódási sebességét (6.2 fejezet).

**T1/B.** Infravörös (FTIR) és Raman spektroszkópiai vizsgálatok segítségével megmutattam, hogy az alkalmazott látható (532 nm) és infravörös (1064 nm) hullámhosszú lézerimpulzusokkal, az eredeti gyógyszerhatóanyagokkal kémiaiilag megegyező részecskék hozhatók létre. Kimutattam, hogy az ultraibolya lézernyalábbal végzett részecskekeltések kémiaiilag degradált hatóanyagokat eredményeztek. A létrehozott részecskék kémiai összetétele független volt az alkalmazott impulzusok energiasűrűségétől a vizsgált tartományokban (1,5 - 15 Jcm<sup>-2</sup>).

**T1/C.** Széles mérettartományon (10 nm-10 µm) végzett méreteloszlási vizsgálatok azt mutatták, hogy a keltett és az új alkalmazások szempontjából releváns részecskék átlagos mérete a kiindulási hatóanyagtól és az alkalmazott lézer-nyaláb hullámhosszától függ és döntően a szubmikrométeres tartományba esik. [S1] [S8]

## **T2. A keltett gyógyszerhatóanyag-részecskék kialakulási mechanizmusának meghatározása az ablációs folyamatok vizsgálata alapján.**

Lézeres abláció során az ablációs termékek általában a besugárzott térfogatból származnak. Tekintve a kísérleteimben használt energiasűrűségek nagyságát és a céltárgyaim anyagi minőségét, ez az állítás a mi esetünkben megkérdőjelezhetőnek tűnt, ezért szükségesnek véltem a keltett részecskék eredetének mélyreható vizsgálatát.

**T2/A.** Megmutattam, hogy az általam létrehozott (előző tézispontban említett) részecskék, melyek a kiindulási anyagokkal kémiaiilag megegyeznek, a lézeres abláció mechanizmusának másodrendű, fotomechanikai folyamataiból származnak.

**T2/B.** Ellipszometriai vizsgálatok segítségével meghatároztuk a gyógyszerhatóanyag tabletták optikai abszorpcióját. Ennek ismeretében hőmérsékletszámításokat végeztem az abszorpciós térfogatokban. Eredményeim megmutatták, hogy a vizsgált abszorpciós térfogatban kialakult hőmérsékletek minden esetben meghaladják a gyógyszerhatóanyagok bomlási hőmérsékletét. Tehát a kapott részecskék nem származhatnak az abláció elsődleges folyamataiból.

**T2/C.** Egy pumpa-próba elrendezést építettem az ablációs folyamatok időbeli feltérképezése érdekében. A felvételekkel meghatároztam a felületről kiinduló lökeshullámok sebességét, mellyel megbecsülhettem az általuk a felületre visszaható nyomásokat (80-350 atm). A számítások jelentős fotomechanikai hatásokról adtak tanúbizonyságot, amelyek felelősek a részecskék felaprózásáért. [S1] [S8]

## **T3. Amorf és kevert fázisú ibuprofén gyógyszerhatóanyag-vékonyréteg előállítása impulzuslézeres rétegleválasztással (PLD).**

Az amorfizáció a részecskeméret csökkentés mellett az egyik leghatásosabb módja az anyagok oldódási tulajdonságainak javítására. Bizonyos gyógyszerhatóanyagok esetén az amorf fázis előállítása csak igen bonyolult eljárásokkal lehetséges. Lézeres besugárzás alkalmazásával viszont lehetőségünk adódhat ilyen fázisú gyógyszerhatóanyagok viszonylag egyszerű előállítására.

**T3/A.** Amorf és kevert fázisú ibuprofen vékonyrétegeket hoztam létre impulzuslézeres leválasztással UV lézernyaláb segítségével.

Kísérleteim során különböző kamranyomásokat ( $1 \text{ bar}-10^{-4} \text{ mbar}$ ) és különböző impulzusidejű lézernyalábokat ( $18 \text{ ns}/500 \text{ fs}$  @  $248 \text{ nm}$ ) alkalmaztam, mely paraméterek befolyásolták a vékonyréteg fázisának összetételét.

**T3/B.** Infravörös (FTIR) és Raman spektroszkópiával meghatároztam az épített vékonyrétegek kémiai összetételét és kémiai homogenitását. A femtoszekundumos impulzusokkal generált vékonyrétegek anyaga degradálódott, ahogyan az atmoszférikus nyomáson létrehozottaké is. Nanoszekundumos impulzusokkal magas kamranyomások mellett ( $10^{-1} \text{ mbar}$ ) sikeresen hoztam létre kevert (kristályos és amorf) fázisú ibuprofen vékonyréteget, míg alacsonyabb nyomásokon ( $10^{-2}-10^{-4} \text{ mbar}$ ) tisztán amorf állapotú vékonyrétegek születtek.

**T3/C.** Páztázó elektronmikroszkóppal, valamint differenciális páztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálatokkal igazoltam az általam létrehozott vékonyrétegek kristályossági állapotát. Ezen mérések eredményei azonosságot mutattak az előző bekezdésben leírt megfigyelésekkel. [S2] [S7]

#### **T4. Mágneses gyógyszer-nanokompozit részecske előállítás a impulzuslézeres ablációval.**

Mágneses gyógyszer-nanokompozit részecskék segítségével, molekuláris szinten képesek diagnosztizálni és kezelni különböző betegségeket. Irányított gyógyszer szállítással a hatóanyagok lokális felhalmozódása érhető el az emberi testben, amely növeli a hatékonyságukat a kívánt területen.

**T4/A** Elsőként alkalmaztam impulzus lézeres ablációt mágneses gyógyszer nanokompozit részecskék előállítására. Kísérleteimben kevert ibuprofén-magnetit ( $5 \mu\text{m}$  @ ibuprofén;  $50 \text{ nm}$  @ magnetit) tablettákat használtam, melyekből Nd:YAG lézer impulzusok ( $532$  és  $1064 \text{ nm}$ ) segítségével sikeresen állítottam elő mágneses ibuprofén-magnetit nanorészecskéket.

**T4/B.** Spektroszkópiai (FTIR, Raman, EDX) vizsgálatokkal megállapítottam, hogy a generált részecskék a kiindulási anyagokkal kémiaiilag megegyező ibuprofen és magnetit részecskéket tartalmaznak.

**T4/C.** Részecske-méreteloszlás (SMPS) méréssel meghatároztam,



hogy a kompozit részecskék egy része nanométeres mérettartományba esik. Továbbá, hogy a keverési arányok, valamint az alkalmazott lézerhullámhosszak nincsenek szignifikáns hatással a generált részecskék méretére a vizsgált kísérleti paraméterek mellett.

**T4/D.** Külső mágneses tér jelenlétében az előző bekezdésben leírt kísérleteket megismételtem, valamint időfelbontásos vizsgálatokat végeztem és bebizonyítottam, hogy a különböző anyagi minőségű részecskék valóban összekapcsolódhatnak a lézeres abláció során. [S3]

## **3.2 Kiegészítő pont a tézisekhez**

A soron következő pont ugyan nem tartozik a dolgozatom tézispontjai közé, mivel az itt említett mérések elvégzésében nem vettem részt. Ettől függetlenül elengedhetetlen szerepet játszanak disszertációm teljessé tételében, ugyanis e vizsgálatok igazolják az általam létrehozott gyógyszerformulák kritikus tulajdonságaiban bekövetkezett javulást a referencia anyagokéhoz képest. A méréseket a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetének munkatársai végezték.

### **3.2.1. PLA-val készített NSAID gyógyszerhatóanyagok oldódási tulajdonságainak és citotoxicitásának vizsgálata**

A lézeres ablációs eljárással létrehozott gyógyszerhatóanyag részecskék orvosi alkalmazhatóságának vizsgálata során olyan gyógyszer technológiai mérésekre is szükség van, melyek információt adnak az új formulák oldódási és toxicitási tulajdonságairól.

**1/A.** Mindhárom alkalmazott hatóanyagnál, a bél és a tüdő 7,4-es pH értékével megegyező savasságú oldatban vizsgálták az ablált és a kiindulási anyagok oldódási sebességét és oldhatóságát. Az általam létrehozott részecskék minden esetben magasabb oldódási sebességet mutattak a kiindulási anyagoknál. Az oldhatóság ibuprofén és nifluminsav esetén nem változott számottevően, míg meloxicám hatóanyagnál a kiindulási érték kétszeresére növekedett.

**1/B.** Az új formulákon végzett citotoxicitási méréseket a tüdő léghólyagocskáinak sejt falát modellező A-549 jelű sejteken végezték. A vizsgálatok kimutatták, hogy a lézeres ablációval kiváltott részecskék alkalmasak pulmonális gyógyszerbevitelre. Az ablált ibuprofén és

meloxikám hatóanyagok fele akkora toxicitást mutattak, mint a referencia anyagok, ami igen kiemelkedő eredménynek számít, míg niifluminsav esetében a kezelt hatóanyag az eredeténél valamivel toxikusabbá vált. A minták gyulladáscsökkentő hatása is tanulmányozásra került, ahol azt az eredményt kaptuk, hogy az új formulák mindegyike hatékonyabban csökkentette a gyulladás mértékét, mint a kereskedelemben kapható tiszta hatóanyagok.

## Publikációk

### A tézispontok alapjául szolgáló tudományos közlemények:

[S1]: Gera T, Nagy E, Smausz T, Budai J, Ajtai T, Kun-Szabó F, Homik Z, Kopniczky J, Bozóki Z, Szabó-Révész P, Ambrus R and Hopp B 2020 Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *Sci. Rep.* 10 15806

[S2]: Gera T, Smausz T, Kopniczky J, Galbács G, Ambrus R, Szabó-Révész P and Hopp B 2019 Production of ibuprofen in crystalline and amorphous forms by Pulsed Laser Deposition (PLD) *Appl. Surf. Sci.* **493** 359–67

[S3]: Gera T, Smausz T, Ajtai T, Kurilla B, Homik Z, Kopniczky J, Bozóki Z, Szabó-Révész P, Ambrus R and Hopp B 2021 Production of ibuprofen-magnetite nanocomposites by pulsed laser ablation *J. Phys. D: Appl. Phys.* **54** 395401

### Egyéb nemzetközi publikációk

[S4]: Ludasi K, Jójárt-Laczovich O, Sovány T, Hopp B, Smausz T, Andrásik A, Gera T, Kovács Z and Regdon jr G 2021 Anti-counterfeiting protection, personalized medicines – Development of 2D identification methods using laser technology *Int. J. Pharm.* **605** 120793

[S5]: Smausz T, Kondász B, Gera T, Ajtai T, Utry N, Pintér M, Kiss-Albert G, Budai J, Bozóki Z, Szabó G and Hopp B 2017 Determination of UV–visible–NIR absorption coefficient of graphite bulk using direct and indirect methods *Appl. Phys. A* **123** 633

[S6]: Hopp B, Smausz T, Lentner M, Kopniczky J, Tápai C, Gera T, Csizmadia T, Ehrhardt M, Lorenz P and Zimmer K 2017 Stability investigation of laser darkened metal surfaces *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.* 123

### **Konferencia előadások és poszterek**

[S7]: Gera T, Smausz T, Kopniczky J, Ambrus R, Szabo-Revesz P and Hopp B 2019 Production and Characterization of Ibuprofen Particle Layer Generated by Pulsed Laser Deposition (PLD) 2019 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC) vol Part F140- (IEEE) pp 1–1

[S8]: Gera T, Smausz T, Kopniczky J, Galbács G, Ambrus R, Szabó-Révész P and Hopp B 2021 Size reduction of drug particles by Pulsed laser ablation technique ed P Földi and I Magashegyi (Szeged: Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Fizikai Intézet) pp 59–64

### **Hivatkozások**

- [1] Dhobale A V and Dhembre G 2018 Solubility enhancement techniques-a review *Indo Am. J. Pharm. Sci.* **05** 2798–810
- [2] Wu K, Su D, Liu J, Saha R and Wang J-P 2019 Magnetic nanoparticles in nanomedicine: a review of recent advances *Nanotechnology* **30** 502003
- [3] RAO M C 2013 Pulsed Laser Deposition — Ablation Mechanism and Applications *Int. J. Mod. Phys. Conf. Ser.* **22** 355–60
- [4] Ashfold M N R, Claeysens F, Fuge G M and Henley S J 2004 Pulsed laser ablation and deposition of thin films 23–31
- [5] Ortaç B, Şimşek E U and Kurşungöz C 2017 Nanoparticles, Nanocrystals, and Nanocomposites Produced with Pulsed Laser Ablation and Their Applications *Laser Ablation - From Fundamentals to Applications* (InTech)